Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn.
Direktor: Professor Dr. P. Martini.

Kritik der Methodik der therapeutischen Arbeiten über die medikamentöse Behandlung des gastro-duodenalen Geschwürs.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

*

Vorgelegt am 26. Januar 1938

von

Julius Vogel

aus Bonn.

Bonn 1938

Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Martini.
Korreferent: Prof. Dr. Schulemann.


R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Die elementarste Forderung, die an eine Veröffentlichung über therapeutische Untersuchungen zu stellen ist, besteht darin, ihre Unterlagen und Daten so genau und ausführlich mitzuteilen, daß man ein klares Bild von Aufbau und Resultaten der Arbeit bekommt. Wird dies unterlassen, so verliert eine solche Veröffentlichung jede Beweiskraft.

Um über den Wert eines Mittels eine Aussage machen zu können, ist das Vorhandensein einer Urteilsgrundlage nötig. Dazu kommt im wesentlichen der Vergleich in Frage:

1. Indem man die Erkrankung vor Einsatz der spezifischen Maßnahme beobachtet, also eine Vorbeobachtungsperiode schafft. Aus der Betrachtung des Verhaltens der Patienten in der Vor- und eigentlichen Behandlungsperiode ergibt sich die erste beim Magenulkus mögliche Grundlage eines therapeutischen Urteils.

Eine 2. Grundlage kann durch Vergleich zweier verschieden behandelter Krankenserien hinsichtlich der Dauer ihrer Heilung gewonnen werden. Da hierbei, infolge individueller Faktoren, die Gleichheit der Versuchsbedingungen in den beiden Gruppen gefährdet ist, so muß man sich bei diesem Vorgehen auf ein ganz besonders großes Krankengut stützen.

Die Kriterien zur Feststellung der Ausheilung eines Ulkus sind in subjektive und objektive zu trennen. Zu den ersteren gehören die subjektiven Sensationen im engeren Sinne, wie die verschiedenen Arten des Schmerzes, Sodbrennen etc., weiter die okkulten Blutungen, die Sekretionsanomalien, das Erbrechen, Gewichtsanstieg etc. Diese Symptome werden deshalb als subjektive bezeichnet, weil sie über die Heilung des Geschwürs im pathologisch-anatomischen Sinne nichts Sicheres auszusagen vermögen. Zur Kontrolle des Heilungsvorganges ist deshalb die Anwendung objektiver Verfahren nötig, wie die Röntgen-Untersuchung und am besten die Gastroskopie.

Die Länge der Recidivfreiheit wird nicht als Urteilsgrundlage dienen können. Denn durch keinerlei interne Ulkustherapie wird eine so dauerhafte Umstellung des Körpers zu erreichen sein, daß nicht auch das bestgeheilte Ulkus bei entsprechend ungünstigen Verhältnissen wieder recidivieren könnte. Da aber eine Kontrolle der vielen Faktoren, die für ein Recidiv ursächlich in Frage kommen, nicht möglich sein wird, so gestattet diese Betrachtung keine Rückschlüsse auf die Güte der vorangegangenen Therapie. Bald nach „erfolgreicher" Therapie wiederkehrende Beschwerden dürften aber darauf hinweisen, daß die Heilung nicht vollkommen, bzw. das Ulkus nur latent war.

Weiterhin darf die Qualität der Untersuchungen nicht dadurch beeinträchtigt werden, daß bei der Versuchsanordnung gewisse, auch zur Heilung beitragende Momente von den Experimentatoren nicht ausgeschlossen werden, wie z. B. der Milieuwechsel bei der klinischen Internierung, das suggestive Moment bei Applikation des zu untersuchenden Mittels etc. Ganz schwer wird gegen diese Forderung der Ausschließung der Mitursachen verstoßen, wenn zugleich mit dem Spezifikum andere medikamentöse, diätetische oder physikalische Verordnungen getroffen werden.

Ferner ist der Wahrung der Homogenität des Krankengutes Rechnung zu tragen: Nur, wenn die Einheitlichkeit des Erkrankungstyps in den Untersuchungsreihen gewahrt ist, können bei der Auswertung des therapeutischen Experiments Mißdeutungen und Fehlschlüsse vermieden werden.

Wie diesen Erfordernissen die therapeutischen Arbeiten im einzelnen entsprechen, soll das Folgende zeigen:

Die Silbersalz-Therapie.

Silbernitrat wurde erstmalig 1829 von Johnson bei Magenkrankheiten angewandt. Seinen Empfehlungen schlossen sich später Autenrieth, Brody und Glendenning an, ohne daß von diesen 4 Autoren klinisch-experimentelle Untersuchungen mit

dem Mittel angestellt wurden. Die ersten experimentellen Erhebungen, die sich aber nur auf das Verhalten der Sekretion erstrecken, machte Bouveret, eingehendere Versuche. Baibakoff, der eine Vermehrung der freien und Gesamtacidität bemerkte. Unterlagen über therapeutische Beeinflussung des ulkuskranken Menschen werden durch diese Veröffentlichung nicht erbracht.

Das gilt auch für die Arbeit von Kaufmann, die sich ebenfalls nur mit dem Magenchemismus befaßt. Ohne Anführung von Kasuistik berichtet der Autor von günstigen Erfolgen, die durch die Vermehrung von Schleimsekretion bedingt sein sollen. Kelling meint, gestützt auf Tier-Experimente, daß Höllenstein eine Art Hyperämie der Magenschleimhaut hervorrufe, die eine Geschwürsheilung fördern soll,[1] obwohl die HCl-Sekretion angeregt würde. An Hand von klinischen Untersuchungen wurde ebenso wie bei den anderen experimentellen Arbeiten die Bedeutung des Mittels nicht erprobt. Deshalb können diese Arbeiten keine Auskunft über den Wert des Silbernitrats geben. Ohne Anführung eigener Untersuchungen äußern sich weiterhin, befürwortend: Rosenheim, Leo, Rodari und F. Müller, ablehnend: Boas. Diese einfachen Meinungsäußerungen können noch weniger als die rein laboratorisch-experimentellen Arbeiten den Wert des Silbernitrats erhellen.

Die ersten therapeutischen Untersuchungen über das Gesamtverhalten von mit Silbernitrat behandelten Magenkranken stellte Semskow an. Der günstige Einfluß des Mittels soll auf Folgendem beruhen: 1. lokaler Schutz- und Deckwirkung, 2. in einer Allgemeinwirkung im Sinne einer unspezifischen Therapie, 3. in einer Abschwächung der peptischen Wirkung, 4. in einem analgetischen Einfluß.

Die Dosis betrug: 2—3mal pro Tag 1 Eßlöffel einer Lösung von 0,1 : 200,0.

Ohne Vorbeobachtung wurde gleichzeitig Bettruhe und Diät verordnet. Die Kriterien und die Homogenität sind ungenügend.

Sternberg wandte eine Vorbeobachtung an. Kritische Schlüsse aus der sich bereits infolge der vorangehenden Schonungsmaßnahmen andeutenden Besserung wurden aber nicht gezogen. Weiterhin behandelte Autor mit verschiedenen zusätzlichen Mitteln.

Infolge genannter Fehler können diese klinischen Veröffentlichungen ebenso wie die zuvor erwähnten laboratorischen Arbeiten den Wert des Silbernitrats als Ulkustherapeutikum nicht beweisen.

Neben dem Höllenstein wurden auch organische Silberpräparate wie Targesin, Kollargol, Protargol und Albargin angewandt und empfohlen. Experimentelle Untersuchungen finden sich darüber in der Literatur von Güttner und Krause, die Targesin als 2-$^0/_0$ige Lösung anwandten. Zusätzlich verordneten beide Autoren strenge Diät und andere Heilmittel, ohne erst in Form einer Vorbeobachtungsperiode die Wirkung dieser Maßnahmen abzuwarten. Deshalb kann der Wert der Targesinbehandlung nicht bewiesen werden. Die Arbeiten büßen außerdem noch dadurch ein, daß der Veröffentlichungsmodus und die Kriterien nicht genügend sind.

Weiterhin berichten Konjetzny und Korbsch über günstige Erfolge mit Targesin, aber ohne experimentelle Unterlagen. Deshalb sind die Arbeiten nicht beweiskräftig, ebenso wie die von Gutzeit, der die von Stepp empfohlene Kollargolbehandlung (2-$^0/_0$-ige Lösung) erprobte. Dabei wurde ein günstiger Einfluß auf die Gastritis und refraktäre Ulcera festgestellt. Experimentelle Belege werden nicht erbracht.

Saxl und Strisower führen die günstige Wirkung des Silbernitrats nicht auf eine Ätzung zurück, sondern auf die Bildung von AgCl, dessen Haupteigenschaften in Schmerzstillung und einem atropinähnlichen Einfluß auf die Motorik beruhen sollen. Deshalb wandten diese Autoren von vornherein eine AgCl-Suspension an.

Auch diese Arbeit gibt keinen Aufschluß über den Wert der Silbertherapie: Durch einen ungenügenden Veröffent-

lichungsmodus fehlt der Überblick, besonders hinsichtlich der Mitursachen. Bei der Frage des Erfolges der Therapie sind die subjektiven Kriterien überwertet. Eine Nachbeobachtung wurde nicht angestellt. Das Krankengut ist nicht homogen.

Nach kritischer Betrachtung obiger Arbeiten ist zusammenfassend zu bemerken, daß durch keine der Veröffentlichungen exakte Unterlagen für die klinische Bedeutung der Silberpräparate beim gastro-duodenalen Ulkus erbracht werden. Fast einheitlich wird dagegen bestätigt, daß die Acidität meist eine Steigerung erfährt, daß aber Schmerzstillung erzielt wird.

Die Alkalitherapie.

Dieser Behandlung liegt der Gedanke zugrunde, durch möglichstes Fernhalten der Säure- und Pepsinwirkung die Geschwürsheilung zu fördern.

Glässner und Glässner und Loew suchten dieses Ziel durch Anwendung schwacher Lösungen kaustischer Alkalien zu erreichen. Die verwandte Natronlauge soll die HCl neutralisieren, die Pepsinwirkung hemmen und gewebsbildend wirken.

Die klinisch-experimentellen Erhebungen der Verfasser können aber keinen Aufschluß über den Einfluß dieser Therapie geben: Die Daten sind nicht genau, sodaß man die Mitursachen nicht genügend überblicken kann. Eine Vorbeobachtung wird nicht erwähnt; bei den Kriterien wird viel zu wenig Nachdruck auf die objektiven Methoden gelegt; deshalb steht die Heilung nicht eindeutig fest.

Da diese Therapie in einzelnen Fällen bis zu 9 Monaten durchgeführt wurde, kann infolge der damit verbundenen diätetischen und allgemeinen Schonung ein gewisser günstiger Einfluß auf das Ulkus nicht ausbleiben, der aber durch andere Verfahren sicher schneller und für den Kranken bestimmt angenehmer erreicht werden kann. So wird eine Behandlungs-

form, bei der der Patient monatelang 50 ccm Laugenlösung trinken muß, abzulehnen sein, und eine weitere Prüfung der Wirkung des durch genannte Arbeiten nicht geklärten Verfahrens wird sich erübrigen.

Jagic und Klima behandelten nach den von Porges gegebenen Richtlinien mit calc. carb. und magn. ust. (in 1—2-stündl. Abständen je 1 Kaffeelöffel voll) verbunden mit leichter Bettruhe und Diät. Da die Verfasser ihre Daten ganz unzulänglich mitteilen, kann man sich kein Bild von der Wirkung dieser Medikation machen.

MacLean verwandte ein Mischpulver folgender Zusammensetzung: natr. bic. 16,0; magn. carb. 32,0; calc. carb. 32,0; bism. oxycarb. 8,0; außerdem wurde eine strenge Diät und Bettruhe verordnet. Genannte therapeutische Richtlinien können als modifizierte Sippykur aufgefaßt werden. Der Autor sieht also in dem Zusammenwirken von diätetischen und medikamentösen Faktoren das Entscheidende dieser Behandlungsform, die so gute Resultate ergebe, wie keine andere Methode. Einen Beweis für eine solche Überlegenheit kann Verfasser mangels Urteilsgrundlagen aber nicht erbringen, denn eine Heilung von 4 einfachen Ulkusfällen bedeutet keine Sonderleistung einer Therapie.

Brahme wandte ebenfalls eine kombinierte Behandlung an. Er verordnete: magn. subcarb., bism. subnit., extr. bellad., natr. bic., strenge Diät und Bettruhe.

Es gelang Verfasser durch dieses Regime 4 Fälle von ulcus pepticum jejuni zu heilen. Dieser Erfolg wird zum Maßstab der Güte genannter Therapieform genommen. Leider stellte der Autor keine Vorbeobachtung an, vielleicht weil er allzusehr auf der Tatsache fußte, daß diese Form des Ulkus seltener durch konservative Therapie zu heilen ist. Es kann aber nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß auch durch eine strenge Ulkuskur Heilung erzielt worden wäre. Immerhin sind diese Erfolge nicht bedeutungslos, wenn auch damit der Wert der Behandlungsmethode nicht bewiesen ist.

Behrenroth sieht in einer durch 5-tägige Gaben von Afenil erzeugten Verschiebung des Säure-Basenhaushalts die Grundlage einer kausalen Therapie. Wie der Autor bei gleichzeitiger Applikation von Diät, Atropin, Karlsbader Salz, gelegentlich auch Gastro-Sil und Höhensonne die spezifische Wirkung der Kalkanreicherung feststellen konnte, bleibt unklar.

Wolff wandte ein aus verschiedenen Alkalien und Milcheiweiß zusammengesetztes Mittel namens Silicetta an.

Verfasser verstößt ganz erheblich gegen die Mitursachen, denn bei gleichzeitiger Verordnung von Belladonna, Larostidin, Diät und Stuhlregelungsmitteln kann die Rolle des Medikaments unmöglich erkannt werden.

Ein weiteres aus einer Kombination von Alkalien bestehendes Mittel, das noch pflanzliches Ferment enthält, ist Gastralgan, das von Sebert als Ulkustherapeutikum erprobt und empfohlen wurde.

Autor meint, daß es auf eine ausführliche Wiedergabe der Fälle und die Art ihrer Behandlung nicht ankomme. Dadurch ist die Veröffentlichung wertlos, denn die Untersuchungen bleiben undurchsichtig.

Bisher genannten Autoren, die sich positiv über die Wirkung der Alkalimedikation äußern, stehen andere sich zurückhaltend aussprechende gegenüber. Diese fußen darauf, daß durch die Alkaligaben manchmal schädliche Nebenwirkungen auftreten. So betont Gatewood die Möglichkeit einer Nierenstörung und Alkalose, während Kelling als Gegenindikationen für die Alkalitherapie Arteriosklerose, Nierenleiden, Gicht, Phosphaturie und Cystitis angibt. Da diese Autoren aber keine zahlenmäßigen Angaben über eigene Erfahrungen machen, können aus den Veröffentlichungen keine entscheidenden Folgerungen gezogen werden.

Bemerkenswert sind aber die klinischen Beobachtungen von Westphal und Kuckuck. Deren negatives Urteil gründet sich darauf, daß durch längeren Alkaligebrauch bei Ulkuskranken subacide bis achylische, mit Gastritis verbundene Zu-

stände auftraten, die von gastritischen Beschwerden begleitet waren.

Wenn auch dieser Bericht die zur Beweisführung nötigen Einzelheiten nicht klar genug aufdeckt, so weist er doch auf die Zweischneidigkeit der Alkalitherapie hin.

Bei Gesamtbetrachtung der Arbeiten über die Behandlung mit Alkalien ist festzustellen, daß weder ihre Befürworter, noch ihre Gegner die Richtigkeit ihrer Anschauung beweisen können.

Die Gastro=Sil Therapie.

Gastro-Sil ist ein Calcium-Silikat-Gel. Der Wirkungsmechanismus des Mittels soll auf einer langsam vor sich gehenden Säureneutralisation aufgrund von Adsorption beruhen, ferner würde durch Resorption von Calcium eine Erhöhung des Serumkalkspiegels zustande kommen. Dadurch soll eine günstige Beeinflussung des vegetativen Symstems erreicht werden, in dessen Dysfunktion die Quelle vieler Magenbeschwerden zu sehen ist.

Die Dosierung des Mittels betrug etwa 3-mal täglich 1 Teelöffel voll in warmem Wasser aufgelöst.

Die meisten Autoren legen dem Gastro-Sil die Bedeutung eines symptomatischen Mittels bei und führen dazu die günstige Einwirkung auf Schmerz, Aufstoßen, Sodbrennen und Brechneigung an.

Fast alle Veröffentlichungen sind, was die klinischen Belange angeht, äußerst knapp gehalten und können deshalb keine Aussagen machen. So die Arbeit Bechers, bei dem laboratorisch-experimentelle Erhebungen ganz im Vordergrund der Betrachtung stehen. Das gleiche gilt für Renners und Meyers Ausführungen, während Würzburgers Darstellung fast rein theoretisierend ist. Behr gibt einen ganz kurzen summarischen Bericht. König und Detterbeck erzielten bei 3 Magenkranken durch Gastro-Sil Senkung der Säurewerte und damit Beseiti-

gung der Aciditätsbeschwerden. Über zusätzliche Therapie und darüber, ob neben genanntem Symptom die eigentliche Krankheit dieser Patienten beeinflußt werden konnte, fehlen die Angaben.

Meist wurde wohl von diesen Autoren neben dem Spezifikum, besser gesagt: als Grundlage dieses, Ruhe und Diät angewandt, ohne daß man eine Vorbeobachtungsperiode schuf, um die Wirkung der verschiedenen Behandlungsformen trennen zu können. Direkt erwähnt wird die zusätzliche Therapie von Bräkling und Klein. Nähere Ausführungen werden von Raabe und Hoffmann gemacht, die anscheinend im Gastro-Sil schon mehr ein Ulkusspezifikum sehen. Beide Autoren verordneten gleichzeitig ohne Anwendung einer Vorbeobachtung zusätzliche Heilmaßnahmen, sodaß man die Wirkung des Mittels nicht zu erkennen vermag. Außerdem finden sich keine Angaben über objektive Erfolge der Therapie.

Zusammenfassend ist zu bemerken: Gastro-Sil wird im Schrifttum allseitig gelobt und empfohlen. In keiner Arbeit wird aber ein Beweis dafür erbracht, daß das Mittel, allein angewandt, die subjektiven Symptome günstig zu beeinflussen vermag. Keineswegs ist ein Anhalt für die Einwirkung auf objektive Symptome gegeben.

Die Neutralontherapie.

Neutralon ist ein im Magensaft lösliches Aluminiumsilikat, das ganz allmählich im Laufe von Stunden HCl zu neutralisieren vermag. Dabei entsteht die unschädliche feste Kieselsäure und Aluminiumchlorid. Neben der säureabstumpfenden Fähigkeit soll dem Mittel noch eine Deckwirkung und eine durch das Aluminiumchlorid bedingte adstringierende und desinfizierende Eigenschaft zukommen.

Die Dosierung betrug: 3mal pro Tag 1 Teelöffel Neutralon in Wasser gelöst.

Klinisch - experimentelle Untersuchungen wurden von Rosenheim und Ehrmann, Alexander und Schlessinger angestellt.

Mit Ausnahme der Arbeit Schlesingers ist der Veröffentlichungsmodus der Autoren unzulänglich. Das gilt ganz besonders für die Arbeit von Rosenheim und Ehrmann, in der laboratorisch-experimentelle Erhebungen völlig im Vordergrund stehen. Deshalb kann aus dieser Arbeit nichts über die Wirkung des Mittels erhellen. Das betrifft auch Alexanders Ausführungen, in denen Angaben über wichtige Punkte wie zusätzliche Therapie und Kriterien nicht gemacht werden. Schlesinger verordnete weitgehend zusätzliche Therapie, ohne daß von einer Vorbeobachtung die Rede ist; außerdem wurden keine objektiven Kriterien herangezogen.

Durch diese Veröffentlichungen ist keinerlei Anhalt für behauptete Wirksamkeit des Neutralons gegeben.

Die Mucintherapie.

Claude Bernard und Pawlow wiesen als Erste auf Zusammenhänge zwischen dem von den Schleimdrüsen des Magens gebildeten Mucin und der Ulkusgenese hin. Näher erforscht wurde das Problem von Leriche. Mucin wurde 1931 von Fogelson in die Ulkustherapie eingeführt. Therapeutische Untersuchungen mit dem Mittel wurden angestellt von Fogelson, Wozasek, Brown, Cromer, Jenkinson, Gilbert, Atkinson, Rotthauwe, Branisteanu und Laurian.

Die Dosierung betrug etwa 3—5mal täglich 1 Kaffeelöffel Mucin.

Sämtliche Autoren berichten über günstige Erfolge. Einen Beweis dafür können Branisteanu und Laurian sowie Rotthauwe nicht antreten, weil der Veröffentlichungsmodus teils ungenügend ist und die Vorbeobachtung fehlt. Hauptsächlich wegen des ungenügenden Veröffentlichungsmodus kann auch die Arbeit von Atkinson nicht überzeugen, auch deshalb, weil das Röntgenverfahren nur bei einem Teil der Patienten zur die Kontrolle der Heilung angewandt wurde.

Eine Vorbeobachtung ist vorhanden bei Fogelson, Wozasek und Brown und Mitarbeiter.

Fogelson und Wozasek machten erst einen Behandlungsversuch mit einem Diät-Alkali-Regime, durch den aber keine wesentliche Besserung erreicht wurde. Das darauf in die Therapie eingeführte Mucin brachte in wenigen Tagen die Beschwerden zum Abklingen.

Zu den Untersuchungen von Brown, Cromer etc. wurden nur Patienten mit resistenten ulcera herangezogen, d. h. solche, die bisher durch strenge therapeutische Richtlinien nicht gebessert werden konnten. Erst die Applikation von Mucin konnte die Beschwerden wirksam beeinflussen.

Alle 3 Autoren, besonders Brown etc., haben durch diese Vorbehandlungsperiode eine geeignete Vergleichsgrundlage gewonnen, die eine gewisse Berechtigung zu der Aussage gibt, daß Mucin hier wirksam war. Da die Beschwerdefreiheit und andere subjektive Kriterien aber nicht zu der Charakterisierung: „Heilung" berechtigen, so hätte mittels objektiver Kriterien der Zustand der Geschwüre ermittelt werden müssen.

Fogelson und Wozasek leisteten diesem Erfordernis nicht Folge, sodaß ihre gutangelegten Arbeiten dadurch erheblich an Beweiskraft einbüßen. Dagegen wurde von Brown etc. mit Hilfe des Röntgenverfahrens festgestellt, daß den subjektiven auch objektive Erfolge entsprachen. Eine weitere Vergleichsgrundlage haben diese Autoren noch dadurch erhalten, daß parallel den mit Mucin behandelten Kranken einer Serie Patienten mit gleichartigem Leiden Diät-Alkali-Regime verordnet wurde. An Hand der Heilungsdauer beider Serien konnte eine Überlegenheit des Mucins konstatiert werden. Allerdings dürfte das Krankengut zu einer Urteilsbildung auf dieser Basis nicht groß genug sein, um den Fehler unwesentlich zu machen, der durch die individuellen, beim Vergleich die Homogenität gefährdenden Faktoren der Ulkuskrankheit bedingt ist.

Zusammenfassend ist zu bemerken: Wie bei keinem andereren Ulkustherapeutikum wird die Wirksamkeit des Mucins durch die Arbeiten von Fogelson und Wozasek nahegelegt,

ganz besonders weist die methodisch gute und sorgfältige Arbeit von Brown etc. auf einen Wert des Mittels hin.

Osmotherapie.

Henning und Norpoth beobachteten bei Ulkus-Duodeni-Kranken eine nächtliche Dauersekretion und meinen, daß diese womöglich mit den bekannten nächtlichen Schmerzen in Zusammenhang stehen könne.

In dem Bestreben, eine künstliche temporäre Achylie zu erreichen, wurden stündlich 50 ccm einer 60-%-igen Glukoselösung gegeben (in schweren Fällen auch nachts), die auf osmotischem Wege durch Zellschädigung eine Herabsetzung der Sekretion bedingen soll. Vom 3. bis 4. Tage ab wurde andere Nahrung, entsprechend den strengen Ulkusdiätformen zugelegt. Die Mitteilung der näheren Umstände und Ergebnisse ist recht knapp; es handelt sich anscheinend um noch unfertige Untersuchungen. Angaben über eine Vorbeobachtung finden sich nicht. Betreffs der Erfolge wird nur von einer Behebung der subjektiven Symptome berichtet.

Den Anweisungen Hennings ganz entsprechend ging Moschinsky vor. Die Anlage dieser Veröffentlichung ist der Hennings recht ähnlich.

Im ganzen gesehen kann über den klinischen Wert dieses Verfahrens nichts Klärendes ausgesagt werden.

Die Wismuththerapie.

Trousseau war der Erste, der das bismutum subnitricum in die Therapie des Magengeschwürs einführte. Mit der Zeit aber wurde dieses Medikament vollständig vergessen. Einen neuen Auftrieb bekam die Wismuththerapie wieder 1893 durch Fleiner, der bism. subnit. in größeren Dosen (10—20 g) als Schutz- und Deckmittel empfahl, ohne durch klinische Untersuchungen einen Beweis seines Wertes zu bringen.

Von den Autoren, die den Fleinerschen Richtlinien folgten, stellten Savelieff, Fischer, Crämer und Witthauer genauere klinische Untersuchungen an, nach deren Resultat sie die Methode ebenfalls als wertvoll bezeichnen. Einen Beweis dafür können sie aber wegen mangelhafter Methodik nicht führen. Denn die Vorbeobachtung fehlt bei allen Autoren, außer in einem von Witthauers Fällen, wo sie zwar vorhanden, aber unsicher ist. Weiterhin findet sich in Fall 1 bis 3 der von Fischer angeführten Beispiele eine Urteilsgrundlage, an Hand deren ein gewisser geringer Erfolg des Mittels feststellbar ist. Bei den Kriterien liegt der Nachdruck ganz auf den subjektiven Symptomen, die über eine wirkliche Heilung nichts auszusagen vermögen. Der Veröffentlichungsmodus ist unzureichend, besonders bei Crämer.

Außer mit bismut. subnit., das gelegentlich Vergiftungserscheinungen bewirkt, wurde auch mit dem ungiftigen Wismuthkarbonat behandelt. Klinische Untersuchungen mit diesem Mittel stellte Panczyszyn an. Der Autor hat eine Vorbeobachtungsperiode geschaffen. Die Heilung kann aber nicht bewiesen werden, weil das Röntgenverfahren nicht berücksichtigt wurde. Deshalb kann Verfasser durch seine Darlegungen wohl die Wirksamkeit, aber nicht die Überlegenheit des Mittels demonstrieren.

Als weiteres ungiftiges Präparat wurde das Bismoterran, ein synthetisches Wismuthsilikat als Therapeutikum verwandt.

Folgende Autoren behandelten mit diesem Mittel und geben günstige Resultate an: Poras, Brednow, Vas, Ettinger und Weissenböck, Kadletz und Guizetti.

Völlig ohne Beweiskraft sind die Arbeiten von Vas und Brednow, weil die Forderung der Mitteilung der näheren Umstände nicht erfüllt ist. Auch die anderen Arbeiten zeigen einen ungenügenden Veröffentlichungsmodus, sodaß viele Verhältnisse unklar bleiben. Das gilt ganz besonders für die Ausführungen von Poras. Alle Autoren wandten keine Vorbeobachtung an. Guizetti erwähnt die Zahl und nähere Be-

schaffenheit seiner Fälle, sowie die Heilungsdauer garnicht; außerdem sind die Kriterien ungenügend.

Kadletz' Darlegungen sind hinsichtlich der wichtigen Daten besonders unzulänglich; das Krankengut wird ebenso wie bei Ettinger und Weissenböck nicht in homogene Gruppen gesondert, geeignete Vergleichsgrundlagen sind nicht vorhanden.

Bei abschließender Betrachtung der Veröffentlichungen über die Wismuththerapie kann man von keiner Arbeit sagen, daß sie überzeugend den Wert der Wismuthpräparate in der Ulkustherapie zum Ausdruck bringt. Eine gewisse geringe Wirksamkeit des Mittels kommt bei einigen von Fischers Fällen zum Ausdruck, noch mehr bei Panczyszyn.

Schindler stellte bei röntgenologischen Untersuchungen einen günstigen Einfluß des Bariumsulfats auf Geschwüre fest. Dieser Effekt soll ebenso wie beim Wismuth durch eine Abdeckung des Ulkus bedingt sein.

Bei der Prüfung des Mittels wurde nebenbei noch Papaverin, Atropin und eine Leubekur appliziert. Wie bei einer solchen Versuchsanordnung die Wirkung eines Medikaments erkannt werden soll, ist unerklärlich.

Die Atropintherapie.

Atropin wurde auf Empfehlung von Riegel und von Tabora als Therapeutikum des gastroduodenalen Geschwürs eingeführt.

Von Tabora bezeichnet in seiner klinisch-experimentellen Veröffentlichung die therapeutischen Resultate als gut. Die Grundlage dieses Urteils beruht auf einem Vergleich zwischen diätetisch behandelten Patienten und Erkrankungstypen derselben Art, die außerdem noch Atropin bekamen (1—3 mg pro Tag). Bei einer Erkrankung, die so sehr individuell bestimmt ist wie das Ulkus, kann jedoch ein Heilerfolg nicht durch statistischen Vergleich von Krankengruppen dargetan werden, sondern nur mit Hilfe der Vorbeobachtung. Weiterhin sind

die Mitursachen offenbar nicht völlig ausgeschaltet, denn es findet sich kein Hinweis darauf, daß bei dem Injektionsverfahren eine unwissentliche Versuchsanordnung angewandt wurde. Auch die Qualität der Kriterien kann nicht befriedigen.

Bei den 4 von Schieck mitgeteilten Fällen ist eine Vorbeobachtung vorhanden, denn erst nachdem sich die diätetische-, antacide- und Karlsbaderkur als erfolglos erwiesen hatten, wurde Atropin gegeben. Die darauf eintretende Besserung kann also mit einiger Wahrscheinlichkeit dem Atropin zugerechnet werden; ein sicherer Beweis wäre aber erst durch Betrachtung von Verlauf und Heilungsdauer bei einem großen Krankengut erbracht. Außerdem gelten bezüglich der Mitursachen auch wieder die schon bei von Tabora gemachten Einwände, wogegen die Güte der Kriterien hier noch ungenügender ist, um eine Heilung der Geschwüre im pathologisch-anatomischen Sinne nahezulegen.

Durch diese beiden Arbeiten ist im besten Falle wahrscheinlich gemacht, daß Atropin unter Voraussetzung einer bestimmten Konstitution Magenbeschwerden beim Ulkus günstig beeinflussen kann. Ob das Atropin, allein gegeben, als wirksames Heilmittel des Ulkus anzusprechen ist, kann an Hand genannter Arbeiten nicht entschieden werden.

Ohne Veröffentlichung klinisch - experimenteller Untersuchungen berichten über ähnliche gute Erfolge: Bruine Ploos van Amstel, von Noorden und Pletner; zurückhaltend äußern sich Kuttner, Rütimeyer, Zweig und Mendel. Boas meint, daß Atropin nur in den leichten Fällen kombiniert mit diätetischen Maßnahmen zur Besserung, sogar zur Heilung führen könne.

Alle diese genannten Autoren bringen für ihre Ansichten keine experimentellen Unterlagen, deshalb sind ihre Aussagen unbewiesen und ohne Gewicht.

Ein kombiniertes Präparat namens Gastretten wurde von Wischer angewandt (0,0005 atrop. sulf., 0,025 papav. hydrochl., 0,02 acid. diallylbarbiturici), während Krupp mit dem Spasmolytikum Octinum behandelte. Octinum ist ein alkaloidfreies

Amin, das von gleicher Wirksamkeit wie die Drogen der Atropin- und Opiumgruppe sein soll, ohne aber dessen störende Nebenwirkungen zu haben.

Beide Arbeiten zeigen höchste Knappheit der klinischen Unterlagen. Da gleichzeitig Ulkusdiät gegeben und eine Vorbeobachtung nicht angestellt wurde, besteht keine Möglichkeit, die Wirkung der Mittel zu erkennen. Deshalb sind diese Arbeiten wertlos.

Crassousi empfiehlt ein weiteres Spasmolytikum namens Trasentin (das Chlorhydrat des Di-phenylessigsäure-2-diäthylaminoäthanolesters), das die gleiche pharmakologische Bedeutung wie das Atropin haben soll, aber nicht dessen unangenehme Begleiterscheinungen. Von dem mit dem Mittel angestellten Untersuchungen wird aber derartig knapp und unzulänglich berichtet, daß man zu keiner Urteilsbildung über den Wert des Trasentins in der Lage ist.

Bei Gesamtbetrachtung der Veröffentlichungen über Atropin und seine Ersatzpräparate ist zu bemerken, daß in keinem Fall Klarheit über die Bedeutung dieser Medikation gegeben werden kann.

Eine Hemmung des vegetativen Systems wie bei der Atropinbehandlung soll ebenfalls der Therapie Bayers mit dem Anästhetikum Larocain zugrunde liegen. Morgens nüchtern mußten 200 ccm einer $^1/_4$-$^0/_0$-igen Lösung getrunken werden. Daß dadurch eine gewisse symptomatische Einwirkung auf die subjektiven Sensationen zu erreichen war, ist vorstellbar. Der modus procedendi ist hier aber auch wieder nicht in seinen Eiuzelheiten klar genug dargestellt, die Vorbeobachtung fehlt, sodaß man den Wert des Mittels mangels Vergleichsgrundlagen nicht zu beurteilen vermag.

Die Histidinbehandlung.

Die experimentellen Grundlagen der Histidintherapie bilden die Versuche der Strassburger Autoren Aron und Weiss, die Folgendes fanden: Wenn bei Hunden der Duodenalsaft durch eine Fistel in den untersten Teil des Ileums geleitet

wurde, entstanden im Magen und obersten Teil des Jejunums Geschwüre, die in den verschiedensten Richtungen dem Magengeschwür ähnlich waren, die aber tödlich verliefen. Die Autoren vermuten, daß diese Geschwüre bei den Hunden durch Fehlen lebenswichtiger Elemente infolge von mangelhaftem Eiweißabbau hervorgerufen werden. Diese Ansicht wird dadurch gestützt, daß gleichzeitig mit den Vorgängen im Verdauungstraktus hochgradige Kachexie und Anämie auftritt. Aron und Weiss nehmen an, daß die dem Organismus fehlenden Stoffe Trypsin und Histidin seien. Wurden nämlich diese Aminosäuren solchen Fistelhunden einverleibt, so traten Geschwürsbildung, Anämie und Kachexie nicht auf, und die Versuchstiere blieben am Leben.

Bei der Therapie Ulkuskranker wurde meist das Präparat Larostidin verwandt = Histidin in 4-$^{0}/_{0}$-iger Lösung, seltener eine entsprechende isotonische Histidinlösung. Die Dosierung betrug in der Regel pro Tag 5 ccm intramuskulär, etwa 21 Injektionen pro Kur. Histidin ist chemisch: α-Amino-β-imidazolyl-propionsäure.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Histidin wurden angestellt von: Weiss und Aron, Bogendörffer, Hessel, Bulmer, Moschinsky, Winter, Spencker, Ratschow, Smith, Heinz, Bauke, Kosiner, Alsberg, Kohl, Hartleb, Love, Koning, Kahler und Duregger, Voigt, Tidy, Gardiner, Jin, Korbsch und Feldheim. Diese Autoren sprechen sich günstig über die Wirkung des Mittels aus, während sich nur Kessler und Martin, Wingfield und Martin zurückhaltend äußern.

Eine solche fast geschlossene Übereinstimmung im Urteil weist scheinbar auf den Wert des Mittels hin. Bei kritischer Betrachtung der Untersuchungsmethodik der Arbeiten ist aber zu bemerken, daß die Qualität dieser Grundlage das positive Urteil über das Histidin nicht rechtfertigen kann. Von vornherein nicht beweiskräftig wegen ungenügender Mitteilung der erforderlichen Daten sind die Arbeiten von Kahler und Duregger, Tidy und Love. Ebenso ist die Knappheit der Daten

bei Kosiner und Alsberg auch noch so groß, daß die Deutlichkeit der Ausführungen erheblich geschmälert wird. Das Gleiche gilt für Moschinsky, der sogar die Lösung von perigastritischen Adhäsionen durch die Larostidintherapie erreicht haben will.

Als Urteilsgrundlage halten die meisten Autoren die Betrachtung des Ausganges der Therapie für geeignet. Auf dieser Basis kann man sich jedoch beim Magenulkus keine Ansicht über ein Therapeutikum bilden, weil vorausgesetzt nur leichte allgemeine und diätetische Schonung nach einigen Wochen ein unkompliziertes Ulkus von selbst Heilungstendenz zeigt. Die zur Urteilsbildung nötige Vorbeobachtung findet sich nur bei wenigen Autoren, und zwar ergab sie sich wohl meist mehr unbeabsichtigt, so bei: Winter, Feldheim, Koning, Bauke, Smith und Spencker.

Deren Fehlen ist umso schwerwiegender, weil meist Bettruhe und Diät neben dem Larostidin (Histidin) gegeben wurden, und deren Heilwirkungen ohne Vorbeobachtung nicht erkannt und abgerechnet werden können.

Nur von Martin und Feldheim wurde beachtet, daß durch das Injektionsverfahren die Möglichkeit einer suggestiven Beeinflussung in Frage kommt, in dem Sinne, daß der Kranke in der ihm applizierten Spritze von vornherein ein Heilmittel zu erblicken glaubt. Um der aus diesen Verhältnissen sich ergebenden Überwertung der spezifischen Wirkung zu entgehen, benützte Martin in sehr anzuerkennender Weise einige Male eine unwissentliche Versuchsanordnung und bemerkte, daß durch an Stelle von Larostidin gegebene isotonische NaCl-Lösung die schmerzstillende Wirkung auch erzielt wurde. Damit ist nun die nicht unberechtigte Frage aufgeworfen, wieviel man von den Histidinerfolgen überhaupt auf das suggestive Moment zurückführen und dementsprechend reduzieren muß.

Feldheim meinte die Suggestion dadurch ausschalten zu können, daß er den Kranken nichts von den eventuellen Re-

sultaten sagte. Dieser Versuch kann aber nicht als ausreichend bezeichnet werden.

In Überwertung des subjektiven Effekts, als dessen Mitursachen das suggestive Moment und die zusätzliche Bettruhe, Diät etc. bei den meisten Autoren nur selten ausgeschlossen werden können, wurde bei den Untersuchungen auch sehr oft zu wenig Nachdruck auf die objektiven Kriterien gelegt. Dadurch und mit Hilfe einer Nachbeobachtung hätte man eine Entscheidung darüber führen können, ob die Histidintherapie ein Latentwerden des Geschwürssymptomkomplexes, oder Heilung im pathologisch-anatomischen Sinne bewirkte.

In genannten Punkten liegen die Hauptfehler der meisten Untersuchungen begründet, womit sich erklärt, daß keine die Wirkung des Histidins eindeutig erhellt. Das gilt besonders für die Arbeiten von Aron und Weiss, Bogendörffer, Hessel, Heinz, Jin, Ratschow, Kohl, Hartleb, Gardiner, Bauke, Korbsch und Winter, der Histidin auch peroral verabreichte.

Bulmer behandelte ambulant, womit man gewisse Verstöße gegen die Mitursachen aber nicht ausschalten kann. Dieser Punkt, sowie die Verhältnisse bei der Nachuntersuchung werden nicht genügend geklärt, die Kriterien sind nicht ausreichend, eine Vergleichsgrundlage ist nicht vorhanden.

Voigt benutzt als Vergleichsgrundlage die These der Unheilbarkeit eines penetrierenden Geschwürs und eines großen, chronisch recidivierenden Ulkus. Man kann der Meinung des Autors nicht folgen, wenn er sagt, daß man von keinem anderen Verfahren Heilung hätte erwarten können. Der Beweis, daß dieser Erfolg nur dem Larostidin vorbehalten war, wäre nur mit Hilfe der Vorbeobachtung zu führen gewesen. Die Heilungen sind zwar auffallend, es ist damit aber kein Beleg für den Wert des Larostidins erbracht.

Wie schon gesagt findet sich bei einigen Arbeiten in einzelnen der mitgeteilten Fälle eine Vorbeobachtung, während bei dem Gros der Behandelten in diesen Untersuchungsreihen

diese auch fehlt. So teilt Winter in seiner ersten Veröffentlichung ein derartiges Beispiel mit: Bei einem Patienten mit akuten Schmerzen und Hämatemesis (ein ulcus war nicht nachweisbar) brachte Histidin Beschwerdefreiheit, nachdem vorher angewandte „verschiedene“ therapeutische Maßnahmen erfolglos geblieben waren. Eine Urteilsbildung ist hier aber deshalb nicht möglich, weil nicht genau ausgesagt wird, ob zuvor sorgfältige, gründliche Heilungsversuche gemacht worden waren. Außerdem ist das suggestive Moment nicht ausgeschaltet.

Feldheim, der mit dem ungarischen Histidinpräparat Gerulkin behandelte, berichtet von einigen ähnlich gelagerten Fällen. Während bei diesen von Winter und Feldheim mitgeteilten Fällen objektive Erfolge nicht zu erzielen waren, bzw. nicht angegeben werden, führt Koning ein Beispiel mit röntgenologisch bestätigter Heilung an, deren Bewertung allerdings problematisch ist: Bei einem Kranken wurde durch 21 Larostidin-Injektionen Heilung erzielt, nachdem vorangehende 6-wöchentliche Ulkuskur ohne Erfolg geblieben war. Dabei wird aber nicht geklärt, wann der Röntgenbefund normal wurde, da man unterließ, vor Einsatz der Larostidintherapie erneut Röntgenkontrolle vorzunehmen. So besteht durchaus die Möglichkeit, daß Verfasser Suggestivtherapie getrieben hat, da er keine unwissentliche Versuchsanordnung anwandte. Ähnliches gilt für 2 weitere Fälle.

Bei den im Folgenden wiedergegebenen Krankengeschichten kann man die Suggestion mit annähernder Sicherheit ausschließen: Die Kasuistik in Baukes 2. Veröffentlichung enthält einen Fall von profuser Blutung. Die gefährliche Situation konnte durch 14 Tage lang fortgesetzte Behandlung nicht gebessert werden. Durch täglich 2-malige Gaben von Larostidin wurde ein Umschlag des Krankheitsbildes herbeigeführt: Aufhören der Blutung und des Erbrechens, Anstieg von Appetit und Gewicht. Da vorher auch schon per injectionem behandelt worden war, kann man bei der Beurteilung des Erfolges

das suggestive Moment ausschließen. Angaben über das röntgenologische Verhalten können aber nicht gemacht werden, weil der Fall ohne weitere Beobachtung zur Publikation kam.

Wenn hier auch über das Entscheidende, die Heilung, nichts ausgesagt werden kann, so ist die Wirkung des Mittels bei einer derartig bedrohlichen Situation aber doch recht beachtenswert.

Smith teilt im Rahmen seiner Untersuchungen einen aufschlußreichen Fall mit: Etwa 7 Wochen dauernde konservative Behandlung eines blutenden Ulkus brachte zwar Besserung, aber keinen röntgenologischen Erfolg, der erst nach 18 Larostidin-Injektionen erzielt wurde.

Wenn auch nicht restlos klargestellt ist, ob das suggestive Moment ausgeschaltet wurde (man kann aber annehmen, daß bei der vorangehenden blutstillenden Therapie auch das Injektionsverfahren angewandt wurde), so ist dieser Fall doch aufgrund seiner Vorbeobachtung und Anwendung von objektiven Kriterien recht bedeutungsvoll. Auffallend sind auch die bei 5 ambulant behandelten Kranken erzielten Erfolge, die aber durch die fehlende unwissentliche Versuchsanordnung in ihrer Bedeutung eingeschränkt werden und den Wert des Mittels nicht beweisen können.

Bei Spenckers Untersuchungen fehlt im allgemeinen die Vorbeobachtung, und es finden sich Verstöße gegen die Mitursachen. Sehr bemerkenswert ist aber ein unter den Beispielen mitgeteilter Fall: 4-wöchentliche Therapie eines Ulkus mit Diät, Bettruhe und Novoprotin-Injektionen war erfolglos geblieben. Durch anschließende 34 Larostidin - Injektionen wurde der Patient — auch röntgenologisch — geheilt.

Die bei sonst gleichbleibender Lage auf die Gabe von Larostidin hin eintretende Besserung deutet hier eine Abhängigkeit von dem Mittel an. Den Einwand, es sei Suggestivtherapie getrieben worden, kann man wegen des vorher bei Novoprotin erfolglosen Injektionsverfahrens ausschließen.

Bei Zusammenfassender Betrachtung der bisher kritisierten Histidin-Arbeiten ist festzustellen, daß durch keine der eindeutige Beweis des Wertes des Mittels erbracht werden kann. Einzelne Fälle der mitgeteilten Kasuistik dagegen vermögen doch beachtenswerte Aussagen zu machen, die vereinigt mit anderen weiteren Beobachtungen und Erfahrungen vielleicht später ein sicheres Urteil über das Mittel ermöglichen.

Zu den Autoren, die sich weniger günstig über die Histidintherapie äußern, gehören Kessler und Martin, die Larostidin als ein symptomatisches Mittel bezeichnen, das schnell Schmerzfreiheit bewirkt. Ohne Vorbeobachtung läßt sich aber auch dies nicht beweisen.

Wenn in dieser Arbeit auch die subjektiven Kriterien ganz im Vordergrund stehen, wodurch die Heilung unbewiesen bleibt, so kann doch die Nachbeobachtung als Urteilsgrundlage dienen. Nach spätestens $^1/_2$ Jahr kamen sämtliche „Geheilten" mit einem objektiv erhärteten Recidiv in Behandlung zurück. Damit ist gezeigt, daß wenn überhaupt Heilung eintrat, diese jedoch anscheinend recht ungenügend war. Daß es trotz kombinierter Therapie zu derartig schnellen Rückfällen kommen konnte, ist umso schwerwiegender. Aufgrund dieser Nachbeobachtung kann den Untersuchungen eine gewisse Bedeutung zugemessen werden, die allerdings einzuschränken ist, wenn man bedenkt, daß bei einem so kleinen Krankengut wie hier die Fehlerbreite recht groß ist.

Skeptisch und kritisch äußert sich weiterhin Wingfield über das Histidln, ohne jedoch von eigenen Untersuchungen zu berichten. Mit dieser Publikationszurückhaltung beherzigt der Autor eine seiner Forderungen: Man solle ohne mehrjährige gründliche Prüfung eines Mittels keine verfrühten Schlüsse ziehen.

Martin untersuchte im Auftrag des amerikanischen „Council of Pharmacy and Chemestry" die Larostidinwirkung. Von seiner Anwendung der unwissentlichen Versuchsanordnung

wurde schon oben gesprochen. Dadurch hat der Autor nahegelegt, daß man die Histidinerfolge teilweise der Suggestion zurechnen muß.

Parallel wurden 2 Gruppen von Patienten ambulant behandelt, die eine mit Diät-Alkali, die andere mit Larostidin. Da außer Applikation der verglichenen Mittel an der Lebensweise der Patienten nichts geändert wurde, kann man also mit einer gewissen geringen Wahrscheinlichkeit die Besserungen auf Larostidin, bzw. Alkali zurückführen. Vergleichsgrundlage ist hier der Ausgang der Therapie: 1. Heilung, 2. Dauer.

Als Resultat fand Martin eine Unterlegenheit des Larostidins.

Die Methodik dieser Untersuchungen ist relativ gut gegenüber den sonstigen Arbeiten. Um an Hand der Betrachtung der Dauer sichere Resultate zu erhalten, muß man sich aber noch auf ein umfangreicheres Krankengut stützen. Deshalb kann Martin bei der Frage des therapeutischen Wertes des Histidins einen sicheren negativen Beweis nicht führen.

Normark, Froloff und Gitik behandelten mit Carnosin, einem β-Alanylhistidin (alle 1—2 Tage 0,1—1 ccm einer 1-‰-igen Lösung. Der Angriffspunkt soll im vegetativen Nervensystem liegen. Die Daten dieser Arbeit sind ungenügend, die Methodik fehlerhaft, besonders wegen mangelnder Vorbeobachtung und ganz unzureichender Kriterien, sodaß über die Bedeutung des Carnosins nichts ausgesagt werden kann.

Im Schrifttum über die Histidintherapie finden sich sowohl Hinweise auf einen positiven als auch auf einen negativen Wert des Mittels. Beweise können aber weder pro noch contra erbracht werden. Deshalb kann bei der Frage der Bedeutung der Histidinbehandlung noch kein entscheidendes Wort gesprochen werden.

Ähnlich wie die Histidintherapie eine Substitutionsbehandlung darstellt, so kann eine solche auch in der Eisenbehand-

lung te Gempts gesehen werden. Dieses Autor hält anämische, besonders chlorotische Zustände für ein wichtiges Moment der Ulkusentstehung. Deshalb bedeute die Behandlung mit Eisenalbuminat eine Bereicherung der Therapie. Dosis: 3mal pro Tag 2—4 g, pro Kur 4—500 g. Da zugleich neben dem Eisen Diät, wahrscheinlich Bettruhe, sowie Karlsbader Salz verordnet wurden, so kann seine spezifische Wirkung nicht erkannt werden.

Die Pepsintherapie.

Die Grundlage dieser Behandlung bilden die Versuche Glässners. Der Autor erzeugte im Tierexperiment durch Einwirken von salzsaurem Pepsin auf die Schleimhaut ein Ulkus. Beim Menschen gelang es ebenfalls, Infiltrate und Substanzverluste der Haut hervorzurufen, die in kurzer Zeit abheilten.

An Nagetieren wurde Folgendes festgestellt: Eine durch salzsaures Pepsin gesetzte Erosion schloß sich nach Injektion von 1-$^0/_0$-iger neutraler Pepsinlösung schneller als die beim unbehandelten Kontrolltier. Diese Wirkung führt Autor auf hormonale oder organotherapeutische Eigenschaften des Pepsins zurück, die sich im Sinne einer Resistenzvermehrung äußern sollen.

Bei der Therapie des Magenulkus betrug Glässners Dosierung: 1 Injektion von 0,2 ccm neutralen Pepsins alle 2 Tage.

Auf welcher Basis Glässner den Wert dieser Therapie beweisen will, ist nicht ersichtlich. Mit wie wenig Kritik vorgegangen wurde, zeigt sich am deutlichsten bei der Betrachtung der Mitursachen. Autor sagt dazu: „Die von uns in allen mit Pepsin behandelten Fällen angewandte übrige Therapie war sehr einfach. Diese bezog sich 1. auf medikamentöse Maßnahmen, 2. auf physikalische Maßnahmen, 3. auf diätetische Behandlung“. Es ist unfaßlich, wie Glässner diese Fülle von eingreifenden Verfahren als sehr einfach bezeichnen kann. Ohne eine Vorbeobachtung können die Wirkungen der

zusätzlichen Therapie unmöglich erkannt und abgezogen werden. Weiterhin wird gegen die Forderung der Homogenität verstoßen. Urteilsgrundlage ist für den Autor der Ausgang der Therapie, anhand dessen aber keine Wertung einer Ulkustherapie vorgenommen werden kann. Die Güte der Untersuchungen wird außerdem durch ungenaue oder fehlende Daten herabgesetzt, sodaß diese Veröffentlichung, ebenso wie die spätere von Glässner, nicht in der Lage ist, irgendwelche Aussagen über die Bedeutung der Pepsintherapie machen zu können.

De Anciaes und Guerreiro sind der Meinung, durch ihre Untersuchungen die Wertlosigkeit der Pepsintherapie zu demonstrieren, was ihnen aber nicht gelungen ist. Das Krankengut ist nicht homogen, denn es enthält teils schwer zu beeinflussende Ulkusformen, teils mit anderen Leiden komplizierte Fälle, sodaß durch eine konservative Ulkustherapie kein großer Erfolg erwartet werden konnte. Eine Vorbeobachtung wurde nicht angestellt. Die subjektive Besserung wurde nicht eindeutig charakterisiert, das Röntgenverfahren kam nicht in allen Fällen zur Anwendung. Man hat den Eindruck, daß diese Untersuchungen nicht ganz objektiv, sondern voreingenommen durchgeführt wurden.

Bremer und Strauss bestätigen ebenfalls nicht die günstigen Erfolge von Glässner, dessen Vorschriften ganz entsprechend behandelt wurde. Die gerade unter genannter Voraussetzung wichtige Charakterisierung des Krankengutes von 50 Patienten unterbleibt. Aus einer der mitgeteilten Krankengeschichten geht hervor, daß es sich um ein carcinoma ex ulcere handelte. Es besteht die Möglichkeit, daß das Untersuchungsmaterial noch weitere, durch interne Therapie nicht zu beeinflussende Fälle umfaßte, womit das Pepsin vor unlösbare Aufgaben gestellt worden wäre.

Die Vorbeobachtung fehlt. Die Mitursachen sind nicht hinreichend deutlich geschildert. Auf das Röntgenverfahren

als Kriterium wurde nicht genügend Wert gelegt. Deshalb erhellt aus dieser Arbeit die Wirkung des Pepsins nicht.

Durch keine der genannten Veröffentlichungen über die Pepsintherapie kann weder der günstige Einfluß des Mittels bewiesen werden, noch seine Nutzlosigkeit.

Die Hormontherapie.

Simnitzky ist der Ansicht, daß sich die Magengeschwüre auf dem Boden einer Alkalose entwickeln. Der bei Ulkuskranken fast immer erhöhte Vagotonus soll bei Insulinanwendung durch die steigende Alkalisierung des Blutes gesenkt werden. Das ist die theoretische Grundlage der parenteralen Insulintherapie des Ulkus.

Die Dosierung betrug 10—20 E vor der Mahlzeit. Die zusätzliche Therapie ist nicht klargestellt; bei dem Injektionsverfahren wurde keine unwissentliche Versuchsanordnung angewandt, die Vorbeobachtung fehlt. Daß es bei der wahrscheinlichen Kombination von Heilverfahren zu einem Erfolg kam ist auch deshalb begreiflich, weil es sich meist um floride Geschwüre handelte und die durch die Kohlehydrat-Mast erreichte Hebung des Allgemeinbefindens mitgewirkt haben kann. Für die Rolle des Insulins als Spezifikum ist aber keinerle Beweis erbracht.

Eine perorale Insulintherapie wurde von Levai angewandt. Dieses Vorgehen leitet Autor davon ab, daß sich sowohl diabetische als auch extradiabetische Wundheilungsprozesse durch lokale Applikation von Insulin günstig beeinflussen lassen. In Analogie mit diesen Wirkungen auf Haut wunden, nahm Autor auch eine solche für Schleimhautwunden des Magens und Duodenums an.

Damit keine Resorption von Insulin eintrat, wurde als Adsorbens Wismuth zugesetzt. Durch die Gabe dieses Medikamentes hat sich Levai Mitursachen geschaffen, weiterhin durch Diät und Applikation von natrium bicarbonicum. Die

Vorbeobachtung fehlt. Bei den Kriterien liegt das Hauptgewicht auf den subjektiven Symptomen. Infolge dieser methodischen Fehler sind die Untersuchungen nichtssagend.

Korbsch inaugurierte die Follikelhormontherapie, auf der Beobachtung basierend, daß Injektionen von Frauenblut heilend auf Gastritiden und Magenulcera wirken, und daß schwere gastritische Prozesse bei jungen Mädchen sich durch Follikelhormon günstig beeinflussen lassen.

Die Patienten bekamen täglich 10 000 ME Follikulin im., dazu Schonkost und Ascorbinsäure; eine gewisse Bettruhe wurde eingehalten. Es wurde weder eine regelmäßige Vorbeobachtung, noch unwissentliche Versuchsanordnung angewandt, sodaß die Wirkung des Hormons undurchsichtig bleibt. Anzuerkennen ist, daß neben der röntgenologischen auch eine gastroskopische Kontrolle der Heilung erfolgte. Interessant ist einer der mitgeteilten Fälle: Es handelt sich um einen ganz frischen Prozeß. Man wartete noch 8 Tage mit der spezifischen Therapie, stellte also eine Art Vorbeobachtung an. Gastroskopisch zeigte sich am Ende dieser Zeit, daß das zuvor bei röntgenologischer Kontrolle als „kirschgroß" bezeichnete Geschwür nur noch „kirschkerngroß" war. Korbsch wertet diesen Hinweis auf eine Spontanheilung aber nicht kritisch aus, sondern stellt die nach nun applizierter spezifischer Therapie in 8 Tagen eingetretene Vernarbung als ganz erstaunlichen Erfolg des Follikulins hin. Aufgrund einer richtigen Methodik ist aber für den Wert des Follikelhormons als Ulkustherapeutikum keinerlei Beweis erbracht.

Palier faßt den Befund einer Vermehrung von anorganischen Salzen im Urin und Magensaft von Ulkuskranken als Ausdruck einer Stoffwechselstörung auf, deren Ursache er in einer Dysfunktion der Nebenschilddrüse sieht. Die Magenschleimhaut soll dadurch, daß die Salze vermehrt in ihr gelöst sind, eine Schädigung durch die HCl erfahren.

Durch therapeutische Gaben von Nebenschilddrüsensubstanz (die Menge ist nicht genau angegeben), behauptet Palier

auf die Geschwüre einwirken zu können, vermag durch seine Untersuchungen dafür aber keinen Beweis zu erbringen. Denn mangels Anwendung objektiver Kriterien sowohl zur Kontrolle der Diagnose als auch der Heilung und wegen lückenhafter Darstellung weiß man nicht, ob nur Symptome, oder Geschwüre beeinflußt wurden.

Von Bartelheimer wurde mit dem Dünndarmschleimhaut-Extrakt Torantil behandelt, der histaminzerstörende, antiallergische, darmentgiftende und anscheinend magensaftregulierende Stoffe enthalten soll.

In 2tägigen Abständen wurden je 2 ccm Torantil im. verabfolgt, im Durchschnitt etwa 9 Injektionen. Anfangs mußte Bettruhe eingehalten werden, das suggestive Moment wurde nicht ausgeschaltet, auch wurden Kataplasmen und gelegentlich Belladonna und Bismoterran gegeben. Es ist unverständlich, daß sich der Autor trotz dieser Mitursachen ohne eine Vorbeobachtung ein Urteil über das Mittel gebildet hat.

Man kann von keiner dieser hormontherapeutischen Untersuchungen sagen, daß sie auch nur annähernd den Wert eines dieser Stoffe als Ulkustherapeutikum zu erweisen vermag.

Von Thom wird das Gallenpräparat Salvacid als brauchbar bezeichnet. Das Mittel besteht aus: Fel tauri sicc. und Glykocholsäurederivaten, sowie geringen Mengen von calc. natr. carb. und hydrocarbonic.

Mangels Wiedergabe klinischer Untersuchungen kann man sich an Hand dieser Veröffentlichung keine Vorstellung von der Bedeutung des Mittels machen.

Zwilichoffskaja behandelte mit natrium salicylicum; zugleich hielten die Kranken Ruhe und Diät. Wie der Autor ohne Anwendung einer Vorbeobachtung den Einfluß des Mittels festgestellt hat, ist nicht zu ersehen. Außerdem werden die subjektiven Symptome überwertet, die objektiven nicht genügend veranschlagt. Im ganzen gesehen besteht kein Anhalt für einen Wert des Mittels. Daß die Salicylsäure eine

gewisse zusätzliche Beeinflussung der subjektiven Sensationen bewirkte, ist denkbar.

Nach kritischer Betrachtung der Methodik der Veröffentlichung über medikamentöse Ulkustherapie ist abschließend festzustellen, daß den eingangs kurz geschilderten methodischen Voraussetzungen von nur ganz wenigen Autoren entsprochen wird. Im strengen Sinne beruhen eigentlich nur die Untersuchungen von Brown, Cromer, Jenkinson und Gilbert auf einwandfreien Grundlagen. Alle anderen Autoren können für ihre meist positiven Werturteile über die Medikamente keinen entscheidenden Beweis erbringen. So ist nur der therapeutische Nutzen der Mucinbehandlung recht nahe gelegt, während zu einer Aussage über die Bedeutung des Histidins keine sicheren Unterlagen bestehen.

Literaturverzeichnis.

A. Alexander, Klin. W. 1909, 2193.
J. Alsberg, Schweiz. M. W., 1936, 207.
Amstel, van, Arch. f. Verdau., 24, 502.
Anciaes, de und Guerreiro, Arch. f. Vau., 53, 365.
Atkinson, Journal of American Medic. Assoc. 98, 1153.
A. Baibakoff, Arch. f. Vau, 12, 54.
E. E. Bauke, Deut. M. W. 1935, 1510.
Rö. Prax. 8, 649.
H. Bartelheimer, D. M. W. 1937, 1289.
Bayer, D. M. W. 1936, 636 und 679.
E. Becher, Med. Klin. 1933, 20.
J. Behr, M. M. W. 1935, 597.
Behrenroth, D. M. W. 1932, 1678.
Bergmann von, M. M. W. 1913, Nr. 4.
J. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten.
L. Bogendörffer, M. M. W. 1934, 1270.
Bräkling, D. M. W. 1936, 1644.
L. Brahme, Arch. f. klin. Mediz. Bd. 179, 581.
Branisteanu und Laurian, Arch. f. Vau. 60, Heft 1, 2.
W. Brednow, Med. K., 1926, 921.
Bremer und Strauss, Fortsch. d. Therap., Bd. 10, 199.
Brown, Cromer, Jenkinson und Gilbert, Jour. Americ. Medic. A. 99, 98.
E. Bulmer, The Lancet 1934, 1276.
F. Crämer, M. M. W. 1996, 587.
M. Crassousi, D. M. W. 1937, Nr. 28.
Domarus, von, Grundriß der Inneren Med.
H. Elsner, Arch. f. Vau. 8, 639.
Ettinger und Weissenböck, Med. K. 1931, 1686.
E. Feldheim, La Presse Med. 1936, 1189.
O. Fischer, Inaug.-Diss. 1893, Jena.
S. J. Fogelson, Jour. of Americ. Medic. Ass. 96, 673.
Archieves of Intern. Medic. 55, 7.
Gardiner, The Lanc. Bd. 230, 1352.
Gatewood, Illinois med. Jour. 48, 491.
Gempt te, Berliner Klin. W. 1886, 240.
Glässner und Loew, Arch. f. Vau. 31, 95.

Glässner, Wien. Kl. W. 1921, 567.
Arch. f. Vau. 49, 55.
The Lanc. 1932, 77.
J. Güttner, D. M. W. 1937, 827.
Guizetti, Die Med. Welt 1935, 412.
Hartleb, Med. K. 1936, 458.
C. Heinz, Med. K. 1935, 1307.
Henning und Norpoth, D. M. W. 1935, 452.
G. Hessel, M. M. W. 1934, 1890.
R. Hoffmann, M. M. W. 1935, 1446.
Jagic, Wien. Med. Welt 1927, 1346.
Jin, Chiryo oyobi Shoho 1636, Nr. 198, 136.
Kadletz, Med. K. 1929, 395.
Kahler und Duregger, Med. K. 1936, 1009.
J. Kaufmann, Arch. f. Vau. 13, 616.
Kelling, „ 26, 287.
Kessler und Martin, M. M. W. 1936, 1389.
E. Klein, Med. K. 1934, 372.
E. König und J. Detterbeck, Therapie der Gegenwart 1934, 170.
H. Kohl, Fortsch. der Therapie 1936, 220.
Koning, Schweiz. M. W. 1936, 1006.
Konjetzny, Med. Welt 1931, 405.
R. Korbsch, Arch. f. Vau. 59, 82.
D. M. W. 1936, 731.
„ 1937, 599.
Kosiner, Schweiz. M. W. 1936, 249.
W. Krause, M. M. W. 1935, 1285.
H. Krupp, D. M. W. 1936, 1220.
Levai, Wiener Kl. W. 1931, 1112.
Mc Neill Love, Brit. Medic. Jour. 1936, 582.
Mc Lean, „ Nr. 3510, 619.
K. A. Martin, Jour. of Americ. Med. Ass. 106, 1468.
P. Martini, Methodenlehre der therap. Untersuchungen.
Mendel, D. M. W. 1920, 458.
W. Meyer, D. M. W. 1936, 310.
Moschinsky, D. M. W. 1935, 1851.
F. Müller, M. M. W. 1922, 20.
Normark, Froloff und Gitik, Arch. des Malad. d. l'Appareil Digest. et des Malad. de la Nutrit. 1935, 712.
Palier, Arch. f. Vau. 39, 212.
Panczyszyn, Arch. f. Vau. 24, 58.

Poras, Wiener Kl. W. 1929, 835.
R. Raabe, Med. Welt, 1934, 1516.
M. Ratschow, D. M. W. 1935, 953.
A. Renner, Klin. W. 1933, 1056.
F. Riegel, Zeitschr. f. klin. Med. 1899, Bd. 37, 381.
Rosenheim und Ehrmann, D. M. W. 1910, 111.
Rotthauwe, D. M. W. 1935, 1853.
Savelieff, Therap. Monatshefte 1894, 485.
P. Saxl und R. Strisower, Med. K. 1923, 457.
Schick, Wiener Kl. W. 1910, 1229.
R. Schindler, M. M. W. 1923, 421.
J. Schlesinger, M. M. W. 1911, 2163.
A. Schüle, M. M. W. 1926, 1107.
F. Sebert, „ 1932, 176.
F. I. Semskow, Arch. f. Vau. 47, 268.
S. Simnitzky, Wiener Kl. W. 1927, 1635.
D. Smith, Brit. Medic. Jour. 1935, 154.
Spencker, D. M. W. 1935, 713.
U. Sternberg, Arch. f. klin, Med. Bd. 150, 285.
Tabora von, M. M. W, 1908, 1992.
Thom, Arch. f. Vau. 51, 21.
H. Tidy, Brit. Medic. Journ. 1936, 3935.
Vas, Wiener Med. K, 1929, 50.
W. Voigt, D. M. W. 1936, 1218.
Weiss und Aron C. r. Soc. Biol. Paris, 112, 1526.
Westphal und Kuckuck, M. M. W. 1930, 1592.
A. Wingfield, Brit. Medic. Jour. Nr. 3935, 1156.
H. Winter, Med. K. 1935, 686 und 1367.
O. Wischer, Med. K. 1936, 809.
Witthauer, Therap. Monatshefte 1896, 528.
E. Wolff, M. M. W. 1935, 1000.
Wozasek, Med. K. 1935, 1046.
Würzburger, Therapie der Gegenwart 1933, 286.
Zwilichoffskaja, Arch. f. Vau. 53, 379.

Herrn Professor Martini danke ich vielmals für die Anregung zu dieser Arbeit, für die Überlassung von Material und für die freundliche Unterstützung bei Fertigstellung der Abhandlung.

Lebenslauf.

Ich, Julius Vogel, wurde am 29. September 1913 als Sohn des Tuchfabrikanten Willi Vogel und seiner Ehefrau, Minna, geb. Vockrodt zu Cottbus geboren. Dort besuchte ich 12 Jahre das humanistische Friedrich-Wilhelm-Gymnasium. Nach Ablegung der Reifeprüfung begann ich Ostern 1932 das medizinische Studium an der Universität Bonn, dessen vorklinischer Teil mit dem Physikum im August 1934 abschloß. Bis auf ein Semester in Freiburg, verbrachte ich die klinische Zeit auch in Bonn, wo ich am 4. Dezember 1937 das medizinische Staatsexamen bestand.
